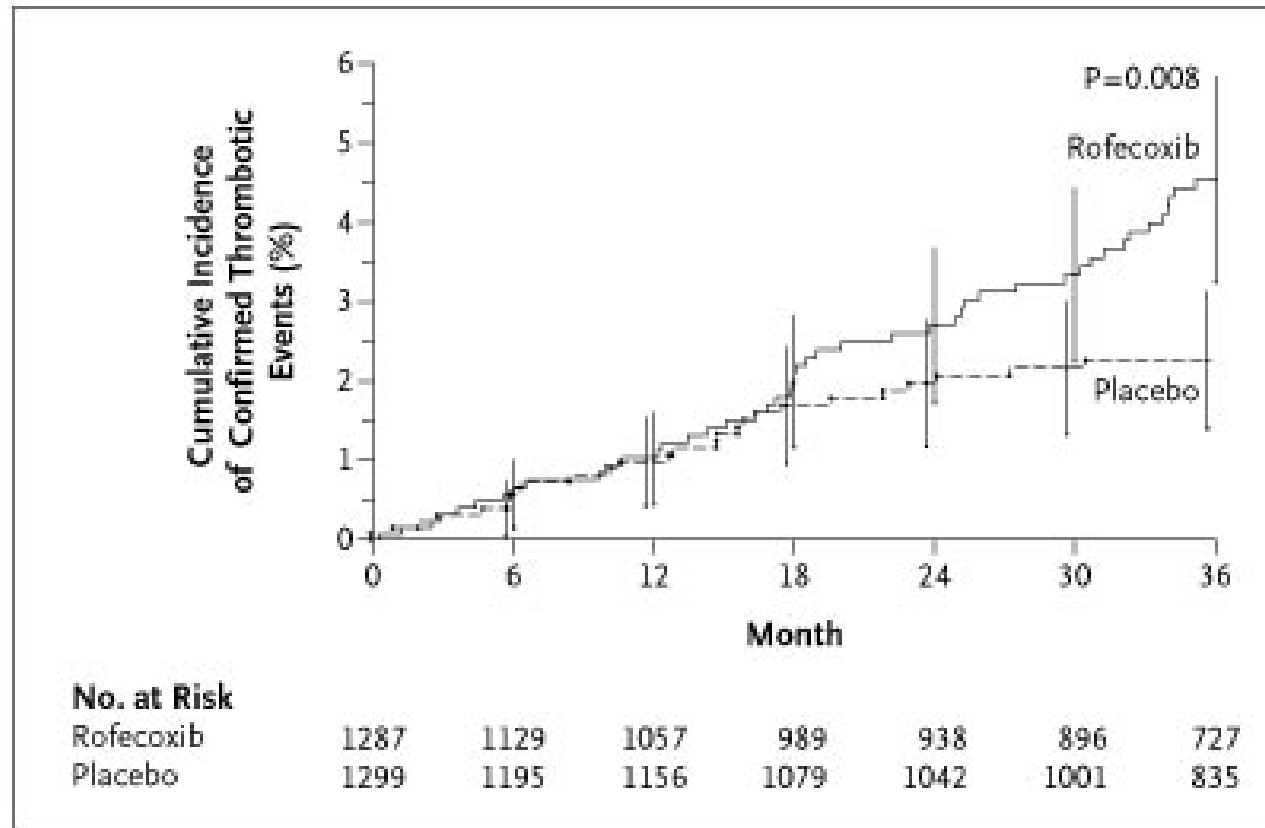


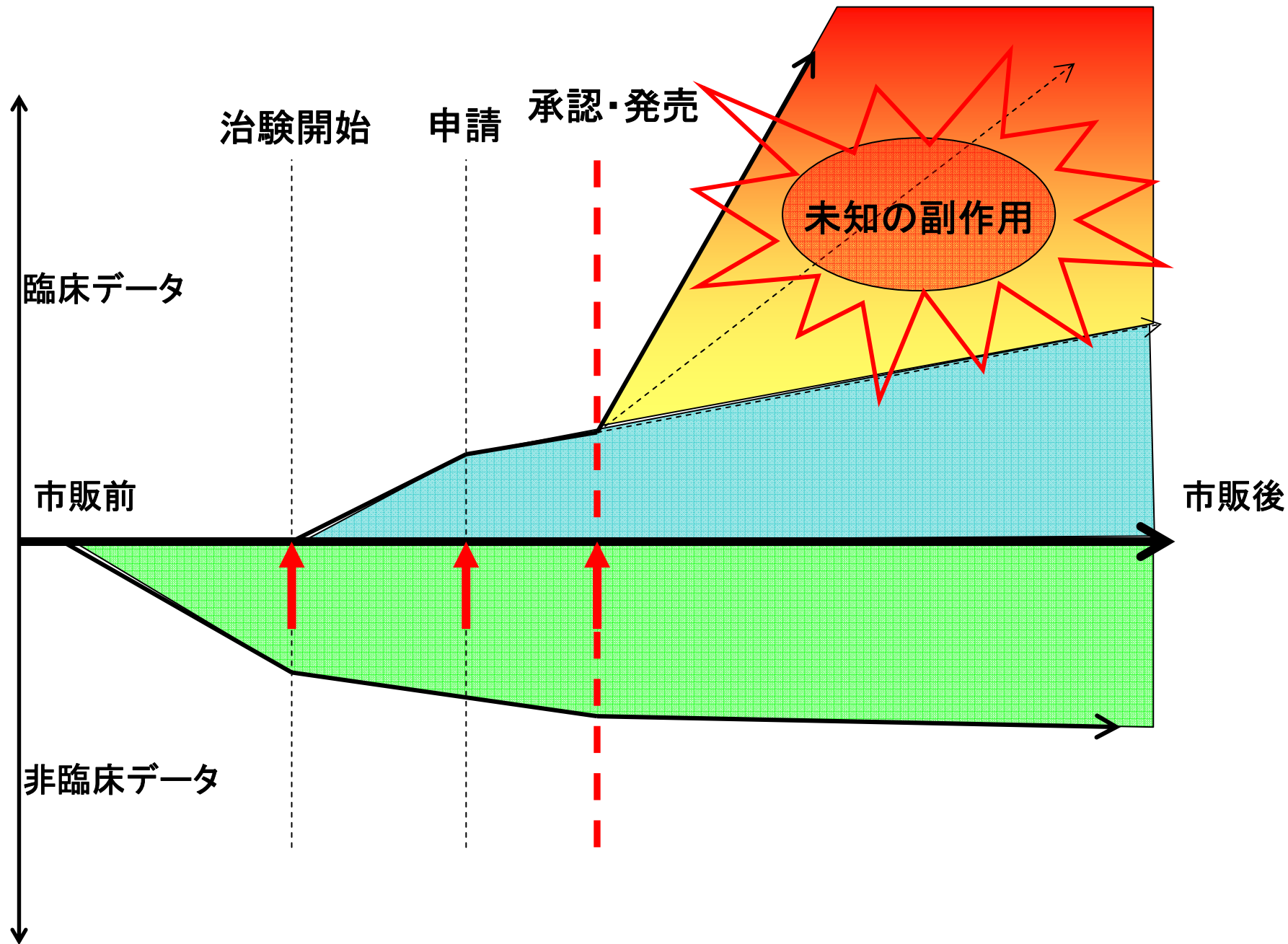
# FDA承認から5年も経って判明した危険性



Bresalier, R. S. et al. N Engl J Med 2005;352:1092-1102

# 治験の限界と未知のリスク

- 新薬候補による健康被害を最小限に止め、最大限の効果を検出できるように条件設定
  - オリンピック選手のような理想的な患者を選択し  
投与条件を設定し、医療体制を用意する
- 投与期間、症例数は開発する企業のリソースや治験実施医療機関のキャパシティによっても制限される
- 臨床現場の多様な条件全ての反映は不可能
- 治験の質により実際の限界は更に低下する

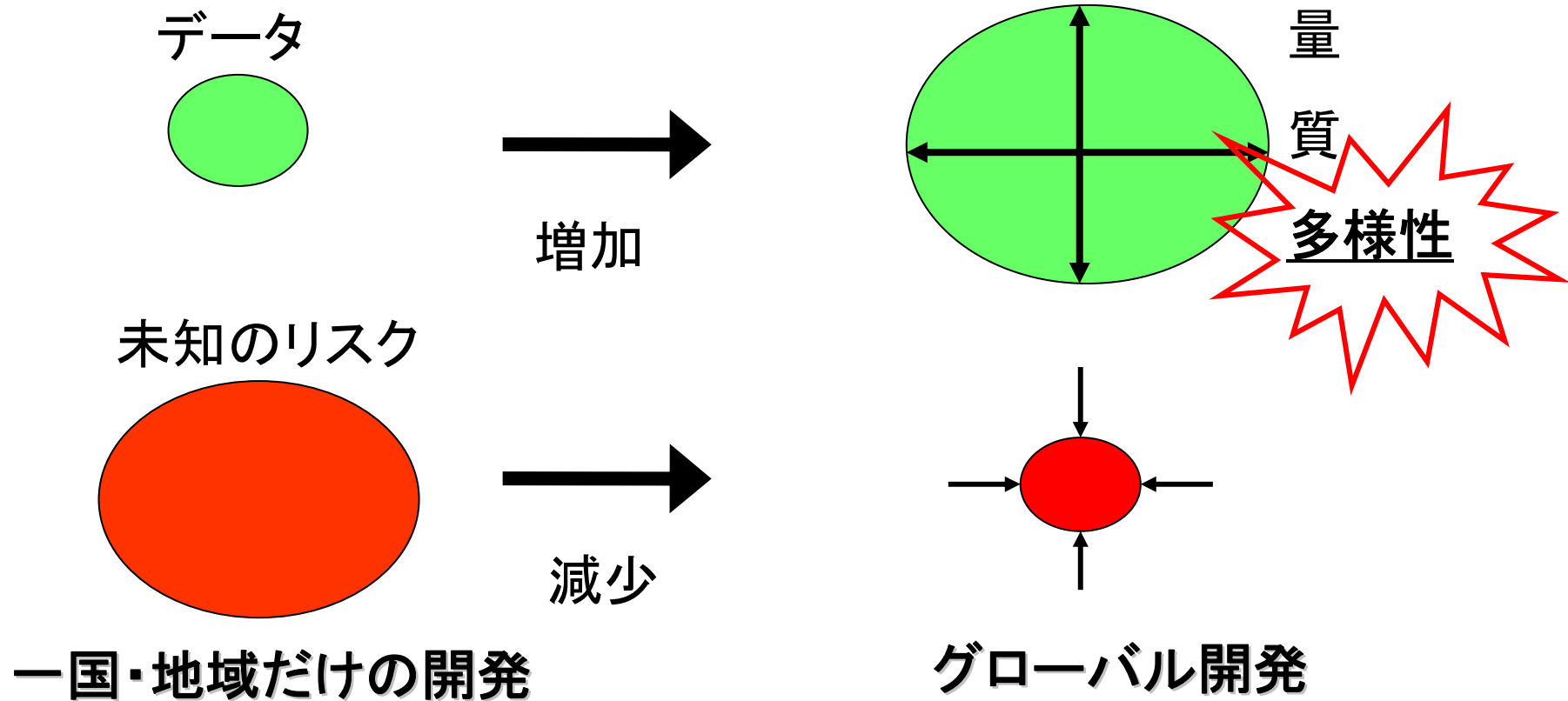


# 治験から市販後まで切れ目無く

- レスポンダー／ノンレスポンダーの要因把握
- 発生頻度の低い重篤な副作用の把握
- 治験だけで検討しつくせない対象集団、使用方法、患者の挙動等の把握
  - リスク集団（小児、高齢者、肝臓・腎臓障害）
  - 長期投与、高用量、低用量
  - 併用薬、併用療法
  - 服薬コンプライアンス

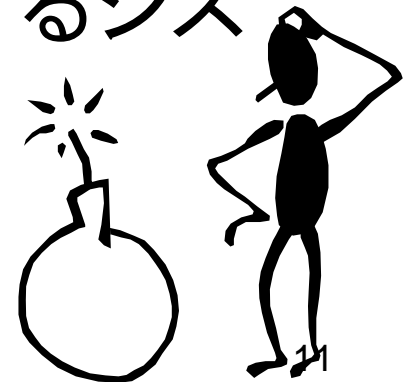
を継続する必要がある

# 国際共同治験の利点

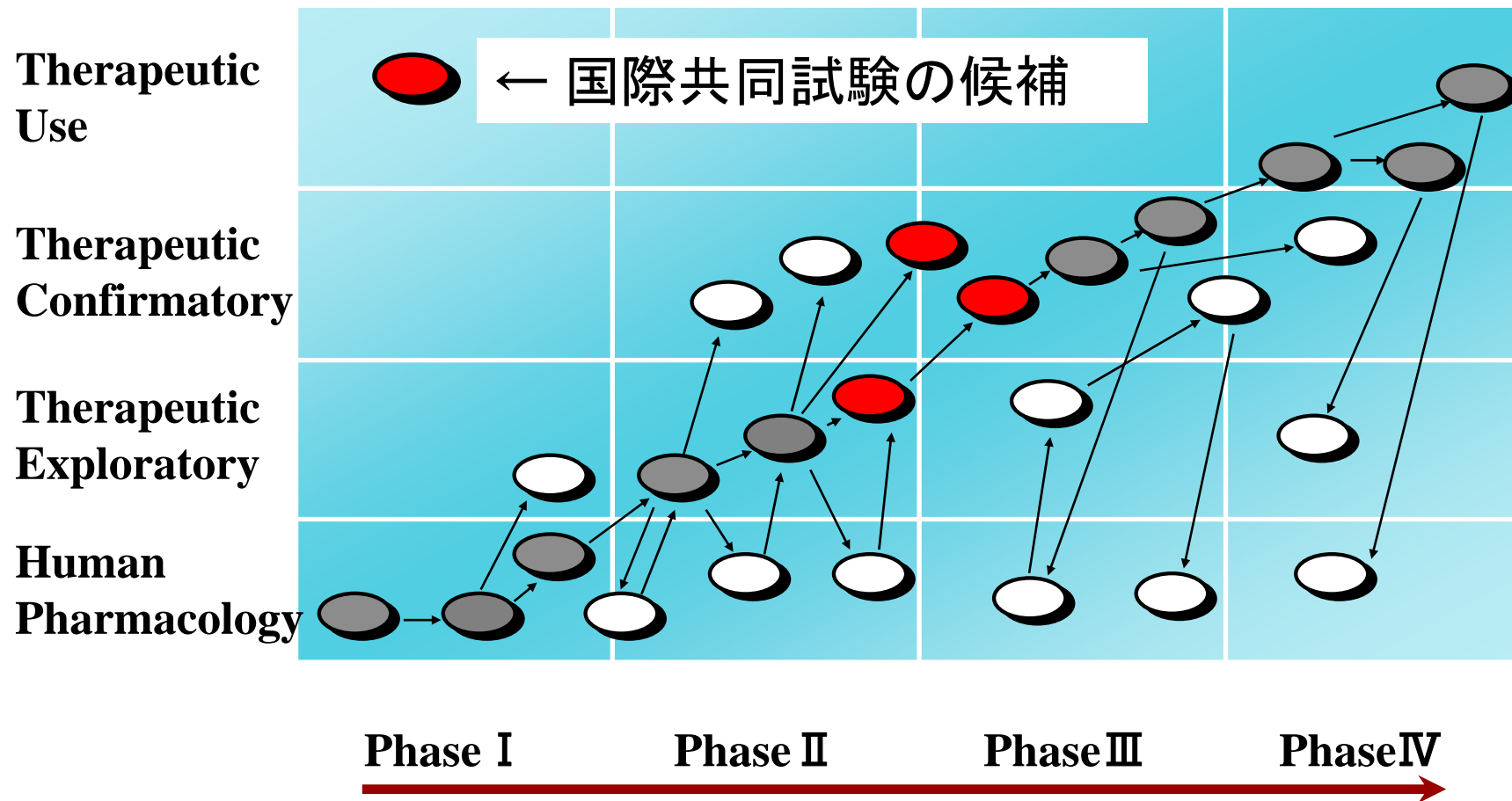


# リスクの回避、早期発見

- 事前情報が少ない段階での開発が増加
- 承認までの情報が限られた新薬が増加
- 予見可能な副作用だけでなく、未知の副作用に適切に対処することが必要
- 市販前、市販後共に臨床試験実施中の有害事象を的確に把握、対処、報告するシステム作りが絶対に必要！



# グローバル開発には様々なアイデアがあり 画一的、万能な戦略は無い



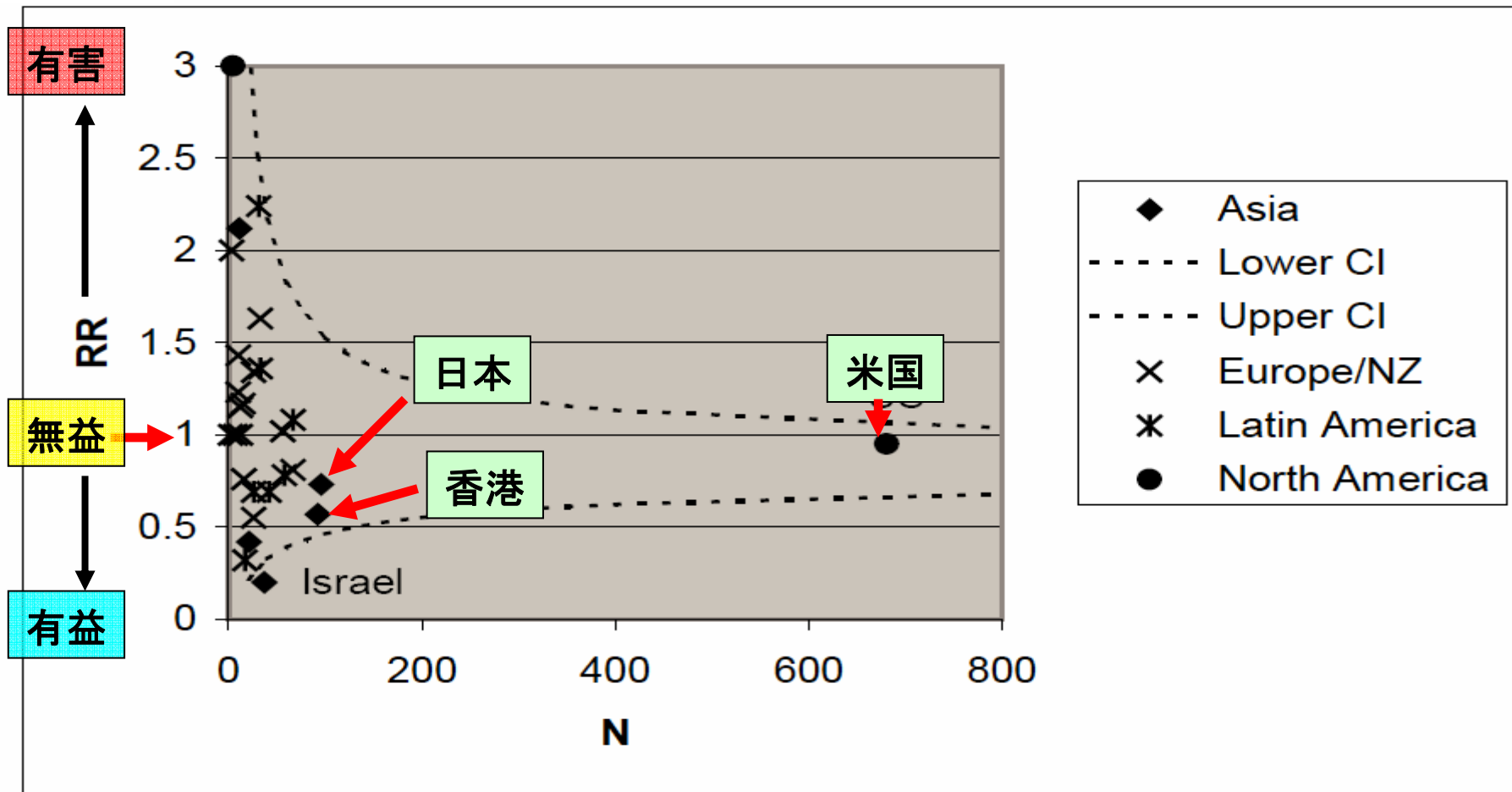
# 世界同時開発を行うならば

- 出来るだけ初期段階から参加すべき
- POC試験を世界に先駆けて実施しよう
- 市販後に日本の医療現場で起きる事態を予見、把握できるように、十分な症例数と多様性のある患者集団での検討が重要
- 海外データのうち日本の患者、医療環境に当てはまる部分は徹底活用し、無駄な試験の繰り返しは排除



# FDAの審査報告書にみる国際共同試験

Relative Risk of Primary Composite Endpoint by Country.



# 特定の人種専用の新薬



[FDA Home Page](#) | [Search FDA Site](#) | [FDA A-Z Index](#) | [Contact FDA](#)

**FDA Consumer magazine**  
[September-October 2005 Issue](#)

[Email this Page](#)   
[To a Friend](#)

## FDA Approves Heart Drug for Black Patients

*By Michelle Meadows*

The Food and Drug Administration's approval in June 2005 of a heart failure drug aimed at black patients marks the first time that the agency has approved a drug for a specific racial group. When added to standard heart failure therapy, BiDil dramatically reduces death and hospitalization in blacks.

BiDil is a combination of two older drugs, hydralazine and isosorbide dinitrate. Hydralazine relaxes the arteries so the heart doesn't have to work as hard to push blood through them. Isosorbide dinitrate relaxes both the veins and the arteries. Experts say isosorbide dinitrate may work by releasing nitric oxide at the blood vessel wall, but its effect usually wears off after half a day. Hydralazine may prevent the loss of this effect, but it's not fully known how the two drugs work together. BiDil is taken by mouth and started at a dose of one tablet three times a day, which may be adjusted based on patient tolerance. Adverse side effects may include headaches and dizziness.

# 科学的根拠は明確だが・・・

**The NEW ENGLAND  
JOURNAL of MEDICINE**

ESTABLISHED IN 1812    NOVEMBER 11, 2004    VOL. 351 NO. 20

**Combination of Isosorbide Dinitrate and Hydralazine in Blacks with Heart Failure**

Anne L. Taylor, M.D., Susan Ziesche, R.N., Clyde Yancy, M.D., Peter Carson, M.D., Ralph D'Agostino, Jr., Ph.D., Keith Ferdinand, M.D., Malcolm Taylor, M.D., Kirkwood Adams, M.D., Michael Sabolinski, M.D., Manuel Worcel, M.D., and Jay N. Cohn, M.D., for the African-American Heart Failure Trial Investigators\*

---

ABSTRACT

**BACKGROUND**  
We examined whether a fixed dose of both isosorbide dinitrate and hydralazine provides additional benefit in blacks with advanced heart failure, a subgroup previously noted to have a favorable response to this therapy.

From the University of Minnesota (A.L.T., J.N.C.) and Minneapolis Veterans Affairs Hospital (S.Z.) — both in Minneapolis; University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas (C.Y.); Veterans Affairs Med.

Taylor, A. L. et al. *N Engl J Med* 2004;351:2049-2057

PERSPECTIVE

**Race-Based Therapeutics**  
M. Gregg Bloche, M.D., J.D.

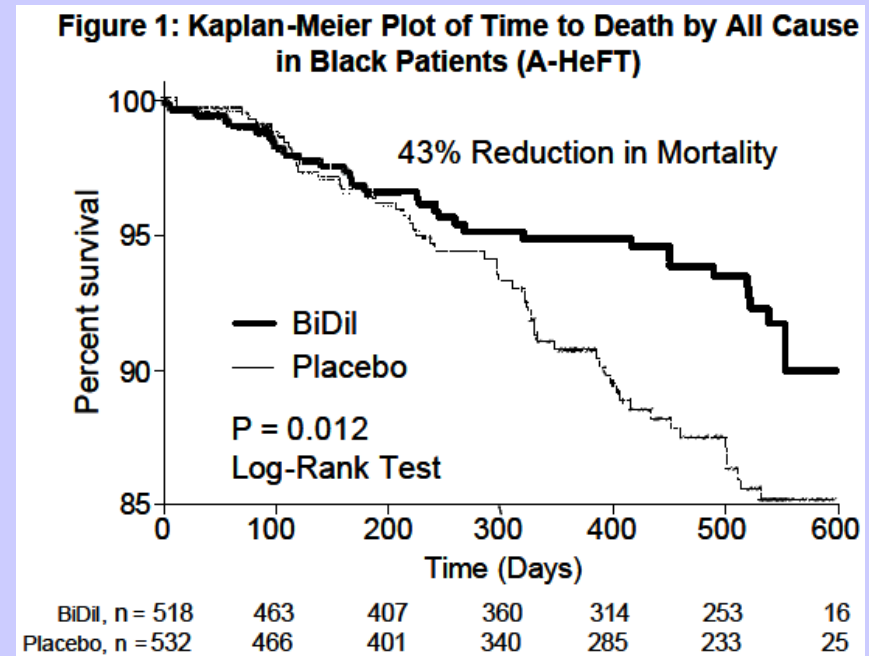
Related article, page 2049

Are we moving into a new era of race-based therapeutics? The publication, in this issue of the *Journal*, of the African-American Heart Failure Trial (A-HeFT) (pages 2049-2057), a clinical trial of a medication intended for a single racial group, poses this awkward question. The study's most striking finding — that the addition of isosorbide dinitrate and hydralazine to conventional therapy for heart failure reduced relative one-year mortality by 43 percent among blacks — will provoke wide discussion. The trial's sponsor, NitroMed, which holds a

an angiotensin-converting-enzyme (ACE) inhibitor. Indeed, one of these previous studies helped to establish ACE inhibitors as standard treatment. This trial compared isosorbide dinitrate and hydralazine with the ACE inhibitor enalapril and demonstrated that enalapril resulted in a greater overall reduction in mortality.<sup>2</sup>

An ill-defined subgroup of patients, though, did well when treated with isosorbide dinitrate and hydralazine and fared poorly with enalapril. Seizing on this opportunity, a biotechnology firm obtained

*N Engl J Med* 2004; 351:2035-2037, Nov 11, 2004



BiDil の米国添付文書より

# 多様な反応集団への対応

- 人種差、性差、遺伝子変異等、様々な個体差要因の知見が集積されてきた
- 特定人種等、特定集団のみに有用な薬剤が承認される時代になった
- 臨床開発から市販後まで、治療対象集団・条件は間断なく多様性を増し、その速度は速い
- 薬剤反応の多様性(様々なサブグループ、様々な投与条件での有効性・安全性の差異)を計画的・効率的に把握し、対処する開発理念と具体的方法論が必要

本当に欲しいのは  
何時でも、何処でも、誰にでも  
有効で安全な薬

科学の進歩が生み出した問題・課題  
は  
さらなる科学の進歩で解決しよう！

# PGxを組み込んだ臨床開発の重要性

- 観測される民族差には遺伝子要因が深く関与
- 薬効に関するデータ収集、評価、分析にあたっては、代謝酵素、トランスポーター、レセプター等の遺伝子による個体差を想定し、考慮する事が不可欠！
- 臨床開発の過程において、  
**薬物動態 + 臨床効果・副作用 + 遺伝子情報**  
を同時一体的に収集・評価・分析することが有益
- 医療環境、生活環境等の外的要因の影響も忘れずに分析・評価することも重要

# アジア地域を含めた治験

- ICH-GCPへの適合が急速に進展している
- 低コストかつ迅速に多数の症例を収集可能
- データの質は向上しつつある(但し、油断は禁物)
- 国際共同試験の実施例が急増している
- 医療習慣や医療保険制度が国によりかなり異なる
- 患者の生活習慣、メンタリティー、医師との(力)関係  
受け入れられるかどうかを議論する段階は過ぎ去り  
如何にして質の高い有用なデータを作るか、審査の  
際に何処を注意するか経験を蓄積しつつある状況

# より有効で安全な新薬を！

- イノベーションにより創製される新薬がまだまだ必要
- 海外での開発が先行した新薬を導入する方法としてブリッジング開発戦略は有効だが……しかし！
- 世界に遅れず新薬を開発するため、グローバル開発戦略を採用し、国際共同治験を実施
- 国際共同治験はアジア地域（日本を含む）を含めて計画し、十分な症例数を収集できるよう工夫する
- 試験結果を日本の医療環境に当てはめて分析し、市販後安全対策を開発段階から十分検討する戦略が必要不可欠



# 私達が目指しているのは

- 世界中で開発される新しい医薬品、医療機器が出来る限り早期に世界中の患者さんに利用できるようにすること
- 開発から市販後まで次々に遭遇する未知のリスクの早期発見、迅速な対処により、患者さんが受ける被害を最小限に止めること
- 無駄の無い効率的な開発、安全対策の充実を応援し、医療分野でのイノベーションの発展を促進し、成果を患者さんに還元すること